

Acoplamiento molecular de compuestos fenólicos de *Pleurotus ostreatus* con proteínas del balance redox

Molecular docking of *Pleurotus ostreatus* phenolic compounds with redox balance proteins

Lic. Yaixa Beltrán-Delgado^{1*}

MSc. Julio Alberto Rojas-Vargas¹

Lic. Isaac Morales-González¹

DrC. Humberto Joaquín Morris-Quevedo¹

¹Centro de Estudios de Biotecnología Industrial, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Oriente.

*Autor para la correspondencia. correo electrónico: yaixa@.uo.edu.cu

RESUMEN

Pleurotus sp es un género de hongos superiores, ampliamente distribuido a nivel mundial e incluye especies comestibles-medicinales de importancia económica. Dentro de este género se encuentra la especie *Pleurotus ostreatus*, la cual presenta diferentes propiedades biológicas con alto potencial para el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles que en la actualidad constituyen un serio problema de salud. En el presente trabajo se realiza la evaluación de la interacción entre los fenoles reportados para la especie *Pleurotus ostreatus* con proteínas del balance redox. A través de un docking molecular, con el programa Autodock y la base de datos de proteínas (PDB), se utilizaron trece fenoles y tres proteínas del balance redox (NFkB, NADPH –oxidasa y la COX-2), para visualizar el grado de afinidad entre estos y predecir sus mejores acoplamientos. Los resultados mostraron valores adecuados de ΔG , K_i con las interacciones para la quercetina y catequina.

Palabras clave: fenoles, *in silico*, *Pleurotus ostreatus*, proteínas redox.

ABSTRACT

Pleurotus sp is a genus of superior fungi, widely distributed worldwide and includes edible-medicinal species of economic importance. Within this genus is the species *Pleurotus ostreatus*,

which has different biological properties with high potential for the treatment of non-transmissible chronic diseases that currently constitute a serious health problem. In the present work, the interaction between the phenols reported for the *Pleurotus ostreatus* species with redox balance proteins is evaluated. Through a molecular docking, with the Autodock program and the protein database (PDB), thirteen phenols and three redox balance proteins (NFkB, NADPH -oxidase and COX-2) were used to visualize the degree of affinity between these and predict their best links. The results showed adequate values of ΔG , K_i with the interactions for quercetin and catechin.

Keywords: phenols, *in silico*, *Pleurotus ostreatus*, redox proteins.

Recibido: 22/1/2019

Aprobado: 7/5/2019

Introducción

En las últimas décadas, el empleo de hongos superiores con propiedades terapéuticas, ha sido de interés por parte de la comunidad científica a nivel mundial. Esto se debe a que los mismos presentan propiedades nutricionales y medicinales con potencialidades en la industria médico-farmacéutica, biotecnológica y alimentaria.

En cuanto a la composición micoquímica, las setas comestibles son ricas en vitaminas, como, tiamina, riboflavinas, niacina, biotina, ácido ascórbico; presentan lípidos (mono, di y triglicéridos, esteroides y fosfolípidos; proteínas y glicoproteínas; fibra dietética y polisacáridos.⁽¹⁾

Diversos estudios muestran que los hongos comestibles medicinales, poseen varias propiedades bioactivas, principalmente como antioxidante, antiinflamatorio, anticancerígeno, inmunomodulador, antimicrobiano, hepatoprotector y antidiabético.⁽²⁾ En este sentido, los mismos son considerados como alimentos funcionales y pueden ser consumidos para prevenir y tratar muchas enfermedades crónicas, como el cáncer, diabetes mellitus y desórdenes neurodegenerativos.⁽³⁾

Dichas propiedades se deben a que los hongos comestibles medicinales, pueden producir abundantes metabolitos funcionales, como polisacáridos, terpenos, esteroides y compuestos fenólicos⁽⁴⁾, con importantes beneficios para la salud, por lo que constituyen una fuente promisoría para el descubrimiento de nuevos compuestos de interés farmacológico.⁽⁵⁾

De manera general, los compuestos de hongos comestibles medicinales, actúan sinérgicamente con los receptores de las membranas celulares para activar diversos eventos de señalización que conducen a una alta eficiencia y especificidad farmacológica.⁽⁶⁾ Por otro lado, los metabolitos bioactivos de hongos comestibles medicinales se pueden obtener de diferentes fuentes, ya sea en estado silvestre o cultivados comercialmente, a partir de cuerpos fructíferos o de la biomasa micelial.^(7,8)

Uno de los compuestos que en la actualidad resultan más atractivos para el tratamiento de diferentes patologías relacionadas con el estrés oxidativo, son los fenoles. Los mismos son compuestos aromáticos con uno o más anillos a los que se une directamente uno o más grupos hidróxilos. Ellos presentan un largo número de subclases, entre las cuales se encuentran flavonoides, ácidos fenólicos, incluyendo ácidos hidrobenczoico e hydroxicinámico, lignanos, taninos, polifenoles oxidados, entre otros, desplegando una gran diversidad de estructuras y funciones.^(9,10)

Los fenoles, además de sus acciones protectoras en los sistemas biológicos, muestran actividad antioxidante, pudiendo interactuar con diferentes proteínas involucradas en la cascada redox.

En particular los compuestos fenólicos provenientes de hongos comestibles medicinales, muestran excelente capacidad antioxidante.⁽¹¹⁾

Resulta importante evaluar las interacciones de los fenoles con los centros activos de determinadas proteínas involucradas en procesos biológicos de interés farmacológico, a través de enfoques que permitan ahorrar tiempo y recursos materiales, con resultados efectivos y seguros.

Para ello, se presenta el docking molecular, el que es utilizado frecuentemente para predecir la orientación de los enlaces de fármacos o sustancias candidatas con sus proteínas blancas, en aras de pronosticar la afinidad y actividad de la pequeña molécula. De ahí que el docking molecular juegue un rol importante en el diseño de fármacos.⁽¹²⁾

Dentro del grupo de setas comestibles- medicinales, figura el género *Pleurotus* sp. con alto valor nutricional y propiedades terapéuticas, además de presentar aplicaciones biotecnológicas y ambientales.

Al respecto, el Centro de Estudios de Biotecnología Industrial (CEBI), de la Universidad de Oriente ha desarrollado estudios *in vitro* e *in vivo* sobre la actividad inmunomoduladora y antitumoral de la especie *Pleurotus ostreatus*, sin embargo, no se han confirmado aún las estructuras químicas de los compuestos presentes en esta seta, ni se han completado los estudios de su potencial actividad biológica.

Diversos autores refieren que *Pleurotus ostreatus*, presenta diversidad de compuestos fenólicos, los cuales varían teniendo cuenta los factores ambientales de sus condiciones de

cultivo.⁽¹³⁾ Dentro de los compuestos fenólicos más destacados se encuentran, el ácido *p*-cumárico, ácido felúrico, ácido gálico, ácido gentísico, ácido *p*- hidroxibenzoico, ácido homogentísico, mirecitina y ácido protocatecuico.⁽¹³⁾

Otros autores, sin embargo, reportan para dicha especie, la presencia de ácido cafeíco⁽¹⁴⁾; ácido cinámico⁽¹⁵⁾ y ácido vanílico.⁽¹⁶⁾

En general se plantea que los principales compuestos fenólicos encontrados en hongos son los ácidos fenólicos.⁽¹⁷⁾

En la actualidad, en nuestro grupo de investigación se necesitan evidencias experimentales que fundamenten, la potencial actividad antioxidante de esta seta. Es conocido la presencia de compuestos fenólicos en *Pleurotus ostreatus*, por lo que estos compuestos podrían interactuar directamente con proteínas del balance redox como: NFKB, NADPH-oxidasa y COX-2.

Tomando en consideración estos elementos, el objetivo del presente trabajo es realizar un estudio *in silico* a través de un docking molecular, sobre el potencial antioxidante de compuestos fenólicos de *Pleurotus ostreatus* con proteínas del balance redox.

Materiales y métodos

Recursos computacionales

Los cálculos fueron realizados basados en los recursos computacionales del Cluster del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Se utilizó el sistema operativo Linux distribución Debian 7.0.

Modelación molecular de proteínas y ligandos para el acoplamiento molecular

Para la representación de las estructuras de los fenoles (Figura 1), se empleó el programa Chem Draw Professional 15.0.⁽¹⁸⁾ El programa Chem3D 15.0⁽¹⁹⁾, permitió la optimización de la geometría de los mismos, utilizando el método de mecánica molecular MM2 y MMFF94 (en inglés Merck Molecular Force Field).

Por su parte, para la modelación molecular de las proteínas se obtuvieron sus estructuras tridimensionales en formato .pdb (figura 2), provenientes de la Base de Datos de Proteínas (en inglés Protein Data Bank), la cual es de acceso gratuito.⁽²⁰⁾ El programa UCSF Chimera versión 1.10.227^(21,22) se utilizó para identificar todos los residuos que no pertenecían a las proteínas y podían interferir con sus centros activos.

El estudio de acoplamiento molecular se llevó a cabo a través de los programas AutoDock 4.2 y AutoDockTools 1.5.6, los cuales son de libre y gratuito acceso. La visualización de las

interacciones hidrofóbicas y por puente de hidrógeno de los complejos, se efectuó por el programa Ligplot⁽²³⁾ (figuras 3, 4, 5).

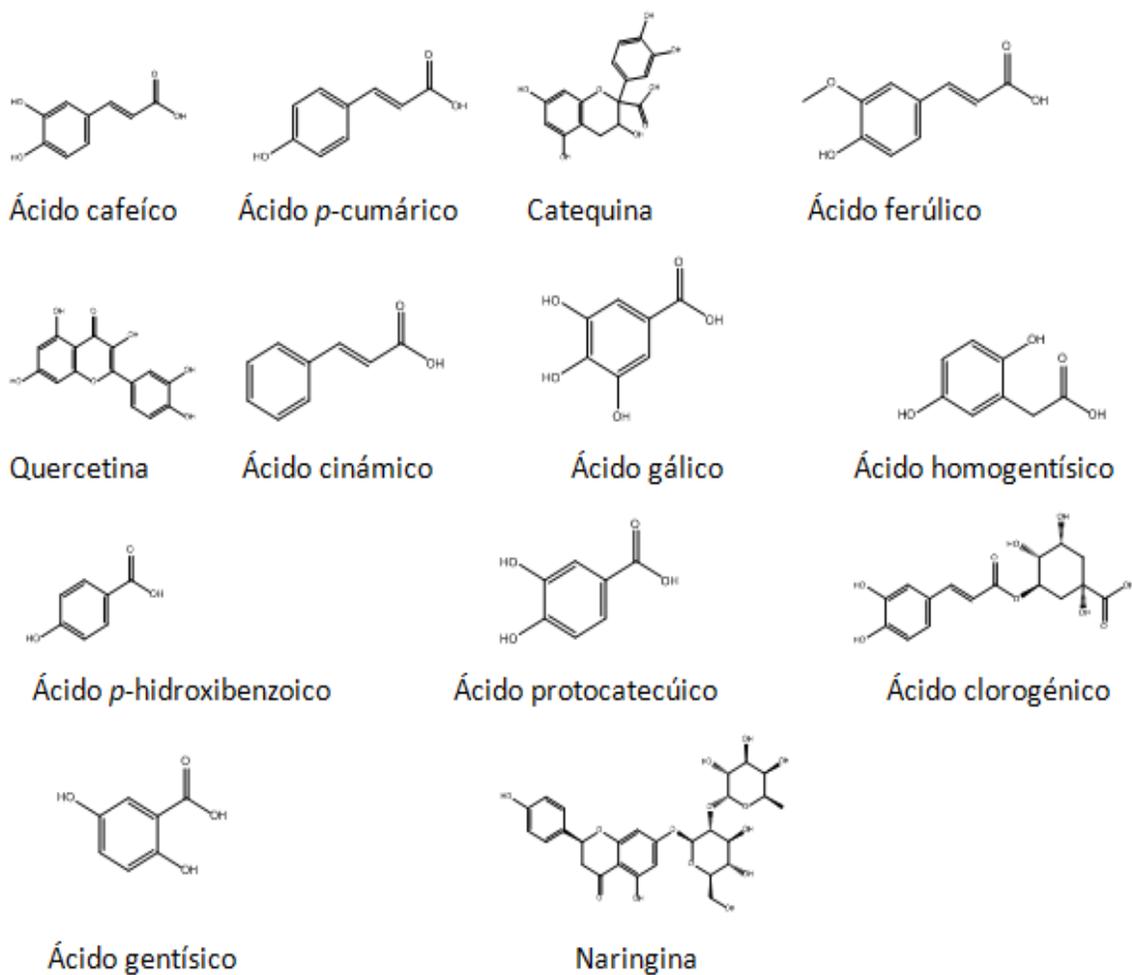
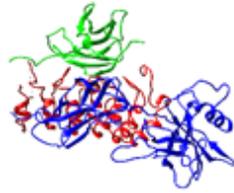


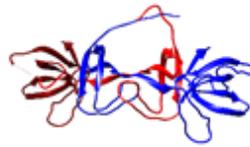
Fig. 1. Estructura molecular de los fenoles en estudio

Complejo I κ B α /NF- κ B.



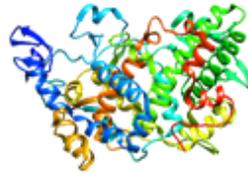
PDBID: 1IKN. Resolución: 2.3 Å

Complejo NADPH-Oxidasa



PDBID: IOV3. Resolución: 1.8 Å

Proteína COX-2



PDBID: 5IKR. Resolución: 2.342

Fig. 2. Proteínas objeto de estudio con su estructura 3D

Las proteínas seleccionadas participan en algunos de los mecanismos generadores de especies reactivas de oxígeno o desencadenando procesos que tienen relación directa con el funcionamiento del balance redox.

La proteína NF κ B es un complejo proteico, denominado factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas, el cual controla la transcripción del ADN. Esta proteína está implicada en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés; su regulación defectuosa se relaciona con el cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Presenta un principal inhibidor a nivel de citoplasma, denominado I κ B α .

La ciclooxigenasa 2 o COX-2 es una proteína de membrana periférica, situada en la membrana de microsomas y retículo endoplasmático. Participa en la síntesis de los prostanoïdes. En los humanos se expresa en un número limitado de tipos celulares y se regula por estímulos específicos. Dicha proteína es inducible a determinadas citocinas proinflamatorias, promotores tumorales o factores de crecimiento.

La NADPH-oxidasa está constituida por un complejo enzimático multiproteico de cinco subunidades, distribuidas en el citoplasma, las membranas citoplasmáticas y las vesículas fagocíticas. La activación de la misma se caracteriza por un aumento en el consumo de oxígeno molecular y tiene como objetivo la liberación del radical anión superóxido dentro de la vacuola fagocítica o al medio extracelular.

Preparación del centro Grid y Acoplamiento molecular

El programa AutoDock requiere de la realización de un pre-cálculo de los mapas *grid* para cada tipo de elemento presente en la macromolécula, ubicando el ligando alrededor de la región de interés (sitio activo) en la macromolécula. En la tabla 1 se muestran las coordenadas y tamaño de la caja *grid* del sitio activo para las proteínas de estudio.

Tabla 1- Coordenadas y tamaño de la caja *grid* para las proteínas de estudio

| Proteínas | Coordenadas | | | Espaciado | Tamaño (puntos) |
|---------------|-------------|--------|--------|-----------|-----------------|
| | X | Y | Z | | |
| 1IKN (CYS215) | 33,414 | 34,35 | 21,325 | 0,375 | 60 x 60 x 60 |
| 1IKN (THR247) | 43,871 | 31,76 | 22,269 | 0,375 | 60 x 60 x 60 |
| IOV3 (TRP193) | 56,003 | 46,427 | 29,035 | 0,375 | 60 x 60 x 60 |
| 5IKR (SER530) | 37,47 | 8,659 | 62,383 | 0,375 | 60 x 60 x 60 |

El Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA) fue utilizado para explorar el mejor espacio conformacional para el ligando, con 50 corridas para cada uno de los acoplamientos.

Resultados y discusión

Análisis del acoplamiento molecular de los fenoles con las proteínas de estudio

Los compuestos fenólicos son antioxidantes, lo cual les permite actuar como agentes reductores, donadores de hidrógeno, captadores de radicales libres y quelantes del oxígeno singlete.⁽²³⁾

En el presente trabajo se evaluó la proteína NF κ B, frente a los trece fenoles seleccionados. En la tabla 2, aparecen los valores de las energías libres de unión (ΔG en kcal/mol) y los valores de la constante de inhibición (K_i en μM) del complejo proteína- fenol. El Complejo *I κ B α /NF- κ B* presenta dos sitios activos (1IKN Cisteína 215 y 1IKN THR247).

Tabla 2- Resultados del acoplamiento molecular entre los fenoles y el Complejo *I κ B α /NF- κ B*

| Ligando | 1IKN (CYS215) | | 1IKN (THR247) | |
|---------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | ΔG (Kcal/mol) | K_i (μM) | ΔG (Kcal/mol) | K_i (μM) |
| Ácido cafeico | -5,30 | 131,29 | -5,72 | 64,33 |
| Ácido <i>p</i> -coumárico | -5,34 | 121,84 | -5,58 | 81,48 |
| Ácido ferúlico | -5,44 | 103,69 | -5,83 | 53,62 |
| Quercetina | -6,68 | 12,62 | -5,96 | 43,13 |

| | | | | |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Catequina | -6,02 | 38,93 | -6,27 | 25,38 |
| Ácido cinámico | -5,04 | 203,37 | -5,42 | 106,14 |
| Ácido gálico | -4,47 | 530,21 | -5,29 | 133,28 |
| Ácido homogentísico | -5,25 | 141,5 | -5,13 | 173,53 |
| Ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico | -4,66 | 385,89 | -5,18 | 159,16 |
| Ácido protocatecúico | -4,78 | 311,84 | -5,64 | 74,00 |
| Ácido clorogénico | -5,57 | 82,53 | -5,86 | 50,98 |
| Ácido gentísico | -4,56 | 456,47 | -4,81 | 297,51 |
| Naringina | -6,76 | 11,13 | -5,34 | 120,92 |

En la tabla 2, se observa como los fenoles presentan una selectividad moderada frente al Complejo I κ B α /NF- κ B, atendiendo a que los valores de las energías de unión y de las constantes de inhibición calculadas están en los rangos medios. Los valores más adecuados de las interacciones de los fenoles con la proteína, muestran una mayor afinidad por el sitio activo 1IKN Cisteína 215, con un rango de energía de unión entre -4,47 y -6,76 kcal/mol y una constante de inhibición en el rango entre 11,13 y 530,21 μ M, no siendo así para el caso de 1IKN Treonina 247, donde el rango de energía de unión esta entre -5,34 y -6,27 kcal/mol y el de la constante de inhibición entre 25,38 y 297,51 μ M. La naringina es la que presenta mayor selectividad frente al sitio activo 1IKN Cisteína 215, mientras que la quercetina y catequina poseen una buena selectividad en ambos sitios activos.

Algunos autores como ⁽²⁴⁾, demostraron que diferentes extractos de hongos ejercen sus efectos en la ruta de activación del NF κ B, mediante tres mecanismos: por inhibición de la fosforilación del I κ B α , por inhibición de la degradación del I κ B α o por ambos.

Otros autores ⁽²⁵⁾, mostraron que tres compuestos derivados de la seta *Phellinus baumii* inhibieron la fosforilación de I κ k α y I κ B α .

De manera general los polifenoles pueden modular la actividad de la NF κ B, mostrando efectos neuroprotectores.⁽²⁶⁾

En este caso, las sustancias de bajo peso molecular de origen fúngico, pueden penetrar la membrana celular e interferir en particular, en rutas celulares relacionadas con procesos como inflamación, carcinogénesis, diferenciación y supervivencia celular, metástasis, etc. Los hongos medicinales se han establecido como una nueva y promisoría fuente de terapéuticos naturales que pueden ser aplicados en el tratamiento de diferentes enfermedades, incluido el cáncer.⁽²⁷⁾

Otra de las proteínas de interés en esta investigación es la NADPH-oxidasa. En el estudio, los fenoles evaluados con la proteína NADPH-oxidasa tienen una fortaleza de unión de débil a moderada, con un rango de energía de unión entre -3,73 y -6,31 kcal/mol y una constante de inhibición entre 1,19 y 674,38 μ M (tabla 3).

Tabla 3- Resultados del acoplamiento molecular entre los fenoles y el Complejo NADPH-oxidasa

| Ligando | IOV3(TRP193) | |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------|
| | ΔG (Kcal/mol) | Ki (μM) |
| Ácido cafeico | -5,09 | 185,48 |
| Ácido <i>p</i> -coumárico | -4,58 | 437,01 |
| Ácido ferúlico | -4,98 | 222,59 |
| Quercetina | -6,31 | 23,52 |
| Catequina | -6,15 | 30,83 |
| Ácido cinámico | -4,64 | 399,42 |
| Ácido gálico | -3,99 | 1,19 |
| Ácido homogentísico | -4,61 | 415,49 |
| Ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico | -3,73 | 1,85 |
| Ácido protocatecúico | -4,31 | 694,57 |
| Ácido clorogénico | -5,01 | 213,69 |
| Ácido gentísico | -4,33 | 674,38 |
| Naringina | -5,32 | 125,86 |

La quercetina y catequina, mostraron mayor selectividad frente a IOV3 Triptófano 193.

Es conocido que uno de los mecanismos a través de los cuales los flavonoides ejercen su acción antioxidante es a través de la inhibición de actividades de las oxidasas, tal es el caso de la quercetina con la NADPH oxidasa, evitando la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs) *in vivo* y la acción sobre enzimas que están involucradas indirectamente en los procesos oxidativos.⁽²⁸⁾

Para el caso de la proteína COX-2, los resultados refieren una mejor afinidad entre los fenoles y la proteína. En este sentido, los fenoles mantienen su fortaleza de unión de débil a moderada, con un rango de energía de unión entre -1,34 y -6,99 kcal/mol y una constante de inhibición entre 7,47 y 155,72 μM (tabla 4).

En estudios de acoplamiento molecular realizados por ⁽²⁹⁾, se utilizaron diferentes compuestos de bajo peso molecular de hongos comestibles frente a seis proteínas relacionadas con procesos de inflamación, entre las que se encontraba la COX-2. Los resultados fueron adecuados para el caso del ácido iludacético derivado de *Omphalotus olearius*. El ácido iludacético interactuó con la proteína COX-2 en un enlace de por puente de hidrógeno en el residuo Ser 530, con un valor de ΔG de -8,42 Kcal/mol. En el presente estudio los fenoles que mostraron mayor selectividad frente a 5IKRSerina 530 de la proteína COX-2, fueron la quercetina, catequina y ácido cinámico.

La proteína COX-2 se ve incrementada en ciertos tipos de tumores sólidos como cáncer gástrico pancreático y esofagal. Al respecto, los flavonoides han mostrado actividad antiproliferativa y anticarcinogénica, así como efecto quimiopreventivo.⁽³⁰⁾

En experimentos *in vitro* se ha confirmado el papel protector de la quercetina, la cual ejerce efectos de inhibición frente a células cancerígenas en humanos: en colon ⁽³¹⁾ y región gastrointestinal.⁽³²⁾

En otros estudios, por ejemplo, se ha demostrado como la quercetina puede inhibir la enzima aromatasa que está relacionada con el cáncer de cuello uterino.⁽³³⁾

Tabla 4- Resultados del acoplamiento molecular entre los fenoles y la Proteína COX-2

| Ligando | 5IKR(SER530) | |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------|
| | ΔG (Kcal/mol) | Ki (μM) |
| Ácido cafeico | -5,97 | 42,34 |
| Ácido <i>p</i> -coumárico | -6,07 | 35,33 |
| Ácido ferúlico | -6,20 | 28,54 |
| Quercetina | -6,99 | 7,47 |
| Catequina | -6,31 | 23,56 |
| Ácido cinámico | -6,42 | 19,65 |
| Ácido gálico | -5,19 | 155,72 |
| Ácido homogentísico | -5,72 | 63,94 |
| Ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico | -5,40 | 110,87 |
| Ácido protocatecuico | -5,60 | 78,74 |
| Ácido clorogénico | -6,05 | 36,64 |
| Ácido gentísico | -5,82 | 54,47 |
| Naringina | -1,34 | 104,83 |

Análisis de las interacciones de las proteínas estudiadas con los mejores ligandos

Al analizar la proteína 1IKN - Complejo I κ Ba/NF- κ B, se observan valores semejantes de energía y constante de inhibición entre la quercetina y naringina, debido a que las interacciones por puentes de hidrógeno son muy similares. El ligando naringina presenta cinco interacciones por puente de hidrógeno y doce interacciones hidrofóbicas, lo cual justifica que presente valores adecuados de Ki de los tres fenoles seleccionados (tabla 5).

Tabla 5- Interacciones del Complejo I κ Ba/NF- κ B con los mejores ligandos

| Complejo I κ Ba/NF- κ B | | | | |
|---------------------------------------|-------|--------------------------|-------------------|--|
| Ligandos | PDBID | ΔG (kcal/mol) | Ki (μM) | Interacciones (Cys215) |
| Quercetina | 1IKN | -6,68 | 12,62 | GLU265; ASN200; ARG201; GLU211; ARG253 ILE266; ARG255; ASP254; ASP210 |
| Catequina | 1IKN | -6,02 | 38,93 | PRO344; THR256; SER326; LEU346; THR179 |

| | | | | |
|------------------|-------------|-------|-------|---|
| | | | | PRO214;LYS343;PHE345;ASN180;TYR181 |
| Naringina | 1IKN | -6,76 | 11,13 | THR256; LYS343; PRO342; THR179;GLN212 GLY183;ASN180;LEU346;SER326;ASN182; TYR181;ALA257;PRO214;PRO344;TRY248; GLU213;ALA211 |

Con respecto a la proteína IOV3 - Complejo NADPH-oxidasa, los valores de energía y constante de inhibición entre la quercetina y catequina resultaron semejantes, sin embargo, el ligando catequina presenta seis interacciones por puente de hidrógeno, con una menor energía de unión. La quercetina presenta mayor número de grupos funcionales, con puentes de hidrógenos más cercanos al sitio activo de la proteína. Esto provoca una mayor fortaleza en la unión entre el ligando y la proteína (tabla 6).

Tabla 6- Interacciones del Complejo NADH-oxidasa con los mejores ligandos

| Complejo NADPH-oxidasa | | | | |
|------------------------|-------------|--------------------------|-------------------|--|
| Ligandos | PDBID | ΔG (kcal/mol) | Ki (μM) | Interacciones |
| Quercetina | IOV3 | -6,31 | 23,52 | SER208; GLY192; SER191; TYR279 PHE209;PRO206;ASP261;TRP263;PRO276; MET278 |
| Catequina | IOV3 | -6,15 | 30,83 | ASP261;TRP263;GLY262;SER277;MET278; TRP193 PHE209;PRO206;GLY192;SER208;PRO276; SER191 |

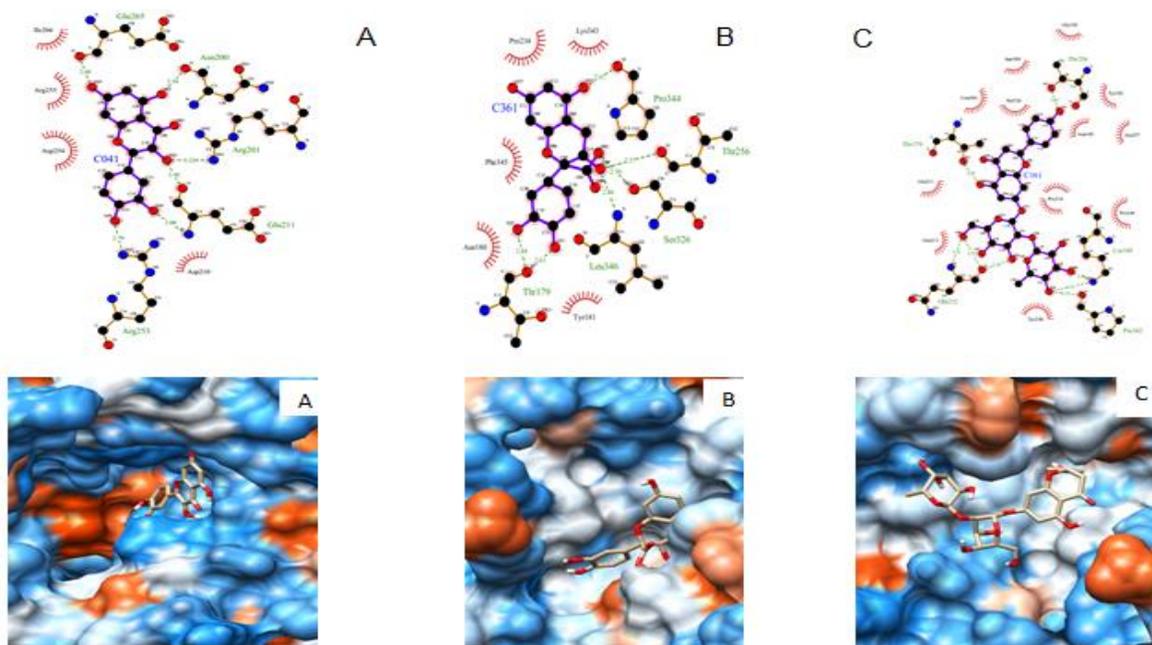


Fig. 3. Principales interacciones 2D y 3D entre el Complejo Ikb α /NF- κ B y los fenoles:
I . A. Quercetina, B. Catequina, C. Naringina

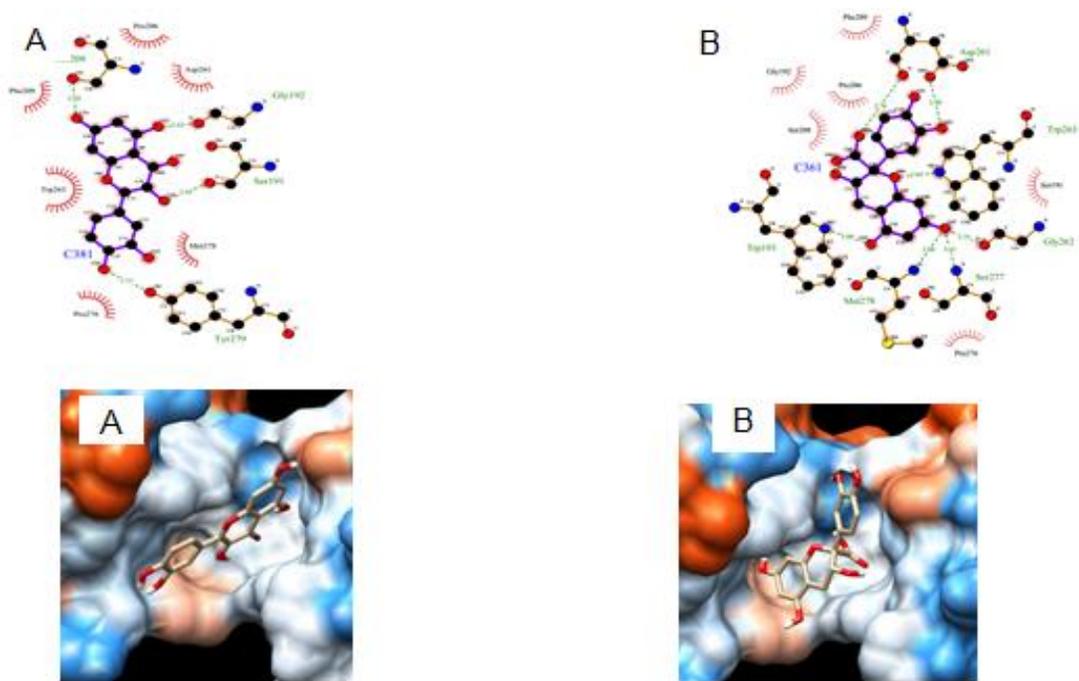


Fig. 4. Principales interacciones 2D y 3D entre el Complejo NADH-oxidasa y los fenoles: A. Quercetina, B. Catequina

En el caso de la proteína 5IKR - Proteína COX-2, se obtuvieron los valores semejantes de energía y constante de inhibición entre la quercetina y catequina. Al respecto, la quercetina muestra cuatro interacciones por puente de hidrógeno, la misma cantidad que el ligando quercetina, sin embargo, los puentes de hidrógeno que forma la quercetina se encuentran más cerca del sitio activo de la proteína, lo que provoca una mayor fortaleza en la unión (tabla 7).

Tabla 7- Interacciones de la Proteína COX-2 con los mejores ligandos

| Proteína COX-2 | | | | |
|----------------|-------|--------------------------|-------------------|--|
| Ligandos | PDBID | ΔG (kcal/mol) | Ki (μM) | Interacciones |
| Quercetina | 5IKR | -6,99 | 7,47 | MET522; TYR385; SER530; TYR355 LEU384;GLY526;ALA527;ARG120;VAL116; LEU531;VAL349;TRP387 |
| Catequina | 5IKR | -6,31 | 23,56 | TYR385; VAL349; SER530; TYR355 TRP387;PHE381;MET522;VAL523;SER533; ARG120; VAL116;LEU531;ALA527;LEU352 |
| Ácido cinámico | 5IKR | -6,42 | 19,65 | GLN374 ASN375;PRO128;SER126;THR149;ASP125; ARG150; ALA151;ALA378;PHE529;ILE124; LYS 532 |

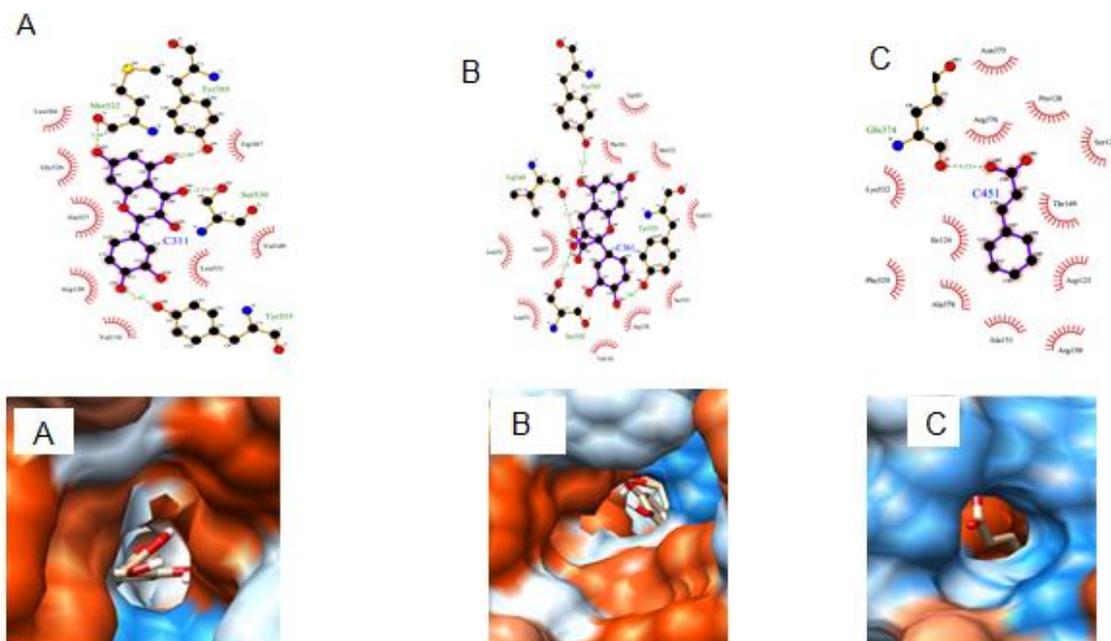


Fig. 5. Principales interacciones 2D y 3D entre 5IKR COX-2 y los fenoles: A. Quercetina, B. Catequina, C. Ácido cinámico

Algunos de los mecanismos celulares involucrados en la producción de estrés oxidativo, incluyen respuesta inflamatoria, generación de radicales libres a partir de mitocondrias y actividades prooxidantes de compuestos tóxicos.

En este sentido, las sustancias de bajo peso molecular de origen fúngico, pueden penetrar la membrana celular e interferir en particular, en rutas celulares relacionadas con procesos como inflamación, carcinogénesis, diferenciación y supervivencia celular, metástasis, entre otros. Los hongos comestibles medicinales se han establecido como una nueva y promisoría fuente de terapéuticos naturales que pueden ser aplicados en el tratamiento de diferentes enfermedades, consideradas como crónicas no transmisibles y cuya base se sustenta por desbalances en los mecanismos que regulan el equilibrio redox en el organismo.

Conclusiones

Las magnitudes químico- físicas evaluadas en el complejo fenol-proteína, permitieron establecer que las interacciones estuvieron en el rango de aceptable a moderada, con valores de ΔG y K_i de -6 kcal/mol y 10^{-5} M respectivamente.

Dentro de las interacciones evaluadas, dos de los ligandos, quercetina y catequina, mostraron resultados promisorios, con una energía de unión y una constante de inhibición aceptable.

Referencias bibliográficas

1. BARROS, I. *et al.* "Fatty acid and sugar compositions and nutritional value of five wild edible mushrooms from northeast Portugal". *Food Chem.* 2007a, 105, 140-5. ISSN: 0308-8146.
2. DÍAZ-GODÍNEZ, G. Fungal bioactive compounds: an overview. in: GV Kumar, MG Tuohy, O` Donovan A and M Lohani. *Biotechnonology of bioactive compounds: sources and applications.* Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ. USA: Wiley-Blackwell, 2015. ISBN: 978-1-118-73349-3. 195-223.
3. ZHANG, J. J. *et al.* "Bioactivities and Health Benefits of Mushrooms Mainly from China". *Molecules.* 2016, 20, **21**(7). pii: E938. doi: 10.3390/molecules21070938. ISSN: 1420-3049.
4. KUES, U.; LIU, Y. "Fruiting body production in basidiomycetes", *Appl Microbiol Biotechnol.* 2000, **54**, 141-152. ISSN: 1432-0614.
5. ZHONG, J. J.; XIAO, J. H. "Secondary metabolites from higher fungi: Discovery, bioactivity, and bioproduction". *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2009, **113**, 7. ISSN: 0724-6145.
6. BORCHERS, A. T.; KEEN, C. L.; GERSTIWIN, M. E. "Mushrooms, tumors, and immunity: an update". *Exp. Biol. Med.* 2004, **229**, 393-406. ISSN: 1535-3702.
7. CHANG, S. T.; WASSER, S. "The role of culinary-medicinal mushrooms on human welfare with a pyramid model for human health". *Int J Med Mush.* 2012, **14**(2), 95-134. ISSN: 1521-9437.
8. MORRIS, H. J. *et al.* "In vitro anti-proliferative effects on NB4 human leukemia cells and physicochemical screening of *Pleurotus sp.* (Higher Basidiomycetes). Mycelia from Cuba". *Int J Med Mus.* 2014, **16**(3), 239-245. ISSN: 1521-9437.
9. COTE, J. *et al.* "Bioactive compounds in cranberries and their biological properties". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2010, 50, 666-679. ISSN: 1040-8398.
10. D'ARCHIVIO, M. *et al.* "Bioavailability of the polyphenols: status and controversies". *International Journal of Molecular Sciences.* 2010, **11**, 1321-1342. ISSN: 1422-007.
11. VALVERDE, M. E.; HERNANDEZ PEREZ, T.; PAREDES LOPEZ, O. "Edible mushrooms: improving human health and promoting quality life". *Int. J. Microbiol.* 2015, **376387**, 1-14. ISSN: 1687-9198.
12. ABAGYAN, R; TOTROV, M. "High-throughput docking for lead generation". *Curr Opin Chem Biol.* 2001, **5**(4), 375-82. ISSN:1367-5931.
13. PALACIOS, I. *et al.* "Antioxidant properties of phenolic compounds occurring in edible mushrooms". *Food Chem.* 2011, **128**, 674-678. ISSN: 0308-8146.

14. WOLDEGIORGIS, A. Z.; ABATE, D; HAKI, G. D.; ZIEGLER, G. R. "Antioxidant property of edible mushrooms collected from Ethiopia". *Food Chem.* 2014b, **157**, 30-36. ISSN: 0308-8146.
15. MUSZYNSKA, B.; SULKOWSKA ZIAJA, K.; EKIERT, H. "Phenolic acids in selected edible basidiomycota species: *Armillaria mellea*, *Boletus badius*, *Boletus edulis*, *Cantharellus cibarius*, *Lactarius deliciosus* and *Pleurotus ostreatus*". *Acta Sci. Pol. Hortorum Cultus.* 2013, **12**, 107-116. ISSN: 1644-0692.
16. GASECKA, M; MLECZEK, M; SIWULSKI, M; NIEDZIELSKI, P. "Phenolic composition and antioxidant properties of *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus eryngii* enriched with selenium and zinc". *Eur. Food Res. Technol.* 2015, **226**, 737-743. ISSN: 1438-2385.
17. FERREIRA, I.; BARROS, L.; ABREU, R.M.V. "Antioxidants in wild mushrooms", *Curr. Med.Chem.* 2009, **16**, 1543-1560. ISSN: 1875-533X.
18. BERMAN, H.M. *et al.* "The Protein Data Bank". *Nucleic Acids Research.* 2000, **28**, 235-242. ISSN: 0305-1048.
19. FERRIN, T. *et al.* *UCSF Chimera* 2010, University of California, San Francisco.
20. TOMI, I.H.R. *et al.* "Synthesis, antimicrobial and docking study of three novel 2, 4, 5-triarylimidazole derivatives". *Journal of Saudi Chemical Society.* 2013. ISSN: 1319-6103.
21. DAVOOD, A; IMAN, M. "Molecular docking and QSAR study on imidazole derivatives as 14-demethylase inhibitors". *Turkish Journal of Chemistry.* 2013, **37**, 119-133. ISSN: 1300-0527.
22. WALLACE, A.C; LASKOWSKI, R.A; THORNTON, J.M. "LIGPLOT: A program to generate schematic diagrams of proteinligand interactions". *Protein Eng.* 1995, 127-134. ISSN: 0269-2139.
23. DIMITRIOS, B. "Sources of natural phenolics antioxidants". *Trends in Food, Science and Technology.* 2006, **17**, 505-512. ISSN: 0924-2244.
24. PETROVA, R.D. *et al.* "Fungal substances as modulators of NFkB activation pathway". *Mol Biol Rep.* 2006, **34**, 145-154. ISSN: 1573-4978.
25. LEE, S.R; *et al.* "Renoprotective chemical constituents from an edible mushroom, *Pleurotus cornucopiae* in cisplatin-induced nephrotoxicity". *Bioorg. Chem.* 2017, **71**, 67-73. ISSN: 0045-2068.
26. CHOI, D.Y.; LEE, Y.J.; HONG, J.T; LEE, H.J. "Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease". *Brain Res. Bull.* 2012, **87**, 144-153. ISSN: 0361-9230.
27. SMITH, J. E.; ROWAN, N.J; SULLIVAN. R. "Medicinal mushrooms: their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments". Cancer Research UK. University of Strathclyde, Glasgow, 2002. 256 pages. B001A3XY4K. Deposited at the British Library. http://catalogue.bl.uk/F/?func=full-set-set&set_number=146966&set_entry=000001&format=999.
28. ALIA, M. *et al.* "Influence of quercetin and rutin on growth and antioxidant defense system of a human hepatoma cell line (HepG2)". *Eur J Nutr.* 2006, **45**, 19-28. ISSN: 1436-6215.

29. MARUCA *et al.* "Chemoinformatic database building and in silico hit-identification of potential multi-targeting bioactive compounds extracted from mushroom species", *Molecules*. 2017, **22**, 1571; doi: 10.3390/molecules 22091571. ISSN: 1420-3049.
30. BIRT, D.F.; HENDRICH, S; WANG, W. "Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids". *Pharmacol Ther.* 2001, **90**, 157-177. ISSN: 0163-7258.
31. RANELLETTI, F.O.; RICCI, R; LAROCCA L.M. "Growth-inhibitory effect of quercetin and presence of type-II estrogen binding sites in human colon-cancer cell lines and primary colorectal tumors". *Int J Cancer*. 1992, **50**, 486-492. ISSN: 1097-0215.
32. YOSHIDA, M; SAKAI, T; HOSOKAWA, N. "The effects of quercetin on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells". *FEBS Lett.* 1990, **260**, 10-13. ISSN: 1873-3468.
33. FROUFE, H.J.C.; ABREU, R. M.V.; FERREIRA, I. C.F.R. "Using molecular docking to investigate the anti-breast cancer activity of low molecular weight compounds present on wild mushrooms". *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2011, **22**(3-4), 315-328. DOI: 10.1080/1062936X.2011.569897. ISSN: 1062-936X.